

2023 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2022 年度採択研究代表者

永松 剛

山梨大学 大学院総合研究部

教授

原始卵胞を起点とした卵子の加齢メカニズムの解明

研究成果の概要

卵子の加齢変化は質的な機能低下と量的な減少という2つの側面があり、その双方に関わる原始卵胞の特性を解明することによる卵子の加齢変化の根本的理解を目指している。そのためにまずは原始卵胞の静止期維持機構を分子制御レベルと代謝制御レベルでの解析を行なっている。

本年度は静止期卵母細胞の不均一性および階層性の有無を明らかにするためにシングルセル mRNA シークエンスを行った。興味深いことに遺伝子発現の高低さはあるものの多くの細胞は共通した遺伝子セットを発現しているが、数%の細胞集団で特異的な遺伝子セットの発現が認められた。今後はこの細胞集団の特徴について解析していく。また静止期卵母細胞のメタボローム解析を進めている。既存のデータとして胎児期の卵母細胞のものが存在しているため独自に始原生殖細胞、静止期卵母細胞、成長期卵母細胞のデータを取得し、発生軸に沿ってその変化と静止期卵母細胞の特徴について解析を進めている。

さらに、静止期卵母細胞の機能評価をするために静止期卵母細胞と卵巣体細胞とで凝集塊を作成し、卵胞の再構築とその後の卵子成熟を誘導する培養系を構築した。この培養系をもちいて卵巣体細胞の加齢変化を解析したところ、驚くべきことに30週齢を超えたマウス卵巣の体細胞にも卵胞再構築能が保持されていることが明らかとなった。これまでに胎児期から新生児期までのマウス卵巣のシングルセル mRNA シークエンスを行った論文と3ヶ月齢と9ヶ月齢のマウス卵巣のシングルセル mRNA シークエンスを行った論文があり、これらのデータを統合した解析を行ったところ、9ヶ月齢のマウス卵巣内にも胎児期から新生児期に卵胞形成に寄与する顆粒膜細胞を産生すると考えられている細胞集団が存在することが明らかとなった。また、卵母細胞側の加齢変化を解析するために加齢マウスから静止期卵母細胞を単離するため MACS と FACS を組み合わせた2段階の細胞単離方法を開発した。

一方で、原始卵胞は増えることなく静止期と活性化のバランスで恒常性を維持しているが、生体内では多くの組織で幹細胞が自己複製能と分化多能性を活用して恒常性を維持している。造血幹細胞の代謝制御について共同研究で解析をおこない、造血幹細胞は増殖や酸化的リン酸化が抑制されている時に解糖系の律速酵素である PFK を活性化することを見出した¹⁾。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Watanuki S. et. al. Context-dependent modification of PFKFB3 in hematopoietic stem cells promotes anaerobic glycolysis and ensures stress hematopoiesis. *Elife*. 2024 Apr 4;12:RP87674.